


**COMPUTER SYSTEM AND METHOD FOR CALCULATING ADME PROPERTIES****Publication number:** DE10160270**Publication date:** 2003-06-26**Inventor:** SCHMITT WALTER (DE); KELDENICH JOERG (DE);  
BATOULIS JANNIS (DE); BECK MICHAEL (DE);  
BRUNNE ROGER-MICHAEL (DE); BUERGER  
THORSTEN (DE); POETTER THORSTEN (DE);  
REICHEL FELIX (DE); WILLMANN STEFAN (DE)**Applicant:** BAYER AG (DE)**Classification:****- international:** *B01J19/00; G01N31/00; G01N33/48; G01N33/50;  
G06F17/00; G06F19/00; G06N3/00; B01J19/00; G01N;  
G01N31/00; G01N33/48; G01N33/50; G06F17/00;  
G06F19/00; G06N3/00; (IPC1-7): G01N33/48;  
B01J19/00; G06F17/00; G06F19/00; G06N3/00***- European:** G06F19/00D**Application number:** DE20011060270 20011207**Priority number(s):** DE20011060270 20011207**Also published as:** WO03048720 (A3)  
WO03048720 (A2)  
EP1456646 (A3)  
EP1456646 (A2)  
US2005119832 (A1)  
EP1456646 (A0)  
CN1659435 (A)  
CA2469388 (A1)  
AU2002346846 (A1)

less &lt;&lt;

*Report a data error here*

Abstract not available for DE10160270

Abstract of corresponding document: **WO03048720**

The invention relates to a computer system and a method for calculating an ADME property of a substance, which comprises the following steps: a. input of molecular properties of said substance into a biophysical model, whereby said biophysical model describes a correlation between the molecular properties and the ADME property and b. output of the ADME property.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide



19 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

12 **Offenlegungsschrift**  
10 **DE 101 60 270 A 1**

51 Int. Cl. 7:  
**G 01 N 33/48**  
B 01 J 19/00  
G 06 N 3/00  
G 06 F 19/00  
G 06 F 17/00

21 Aktenzeichen: 101 60 270.7  
22 Anmeldetag: 7. 12. 2001  
43 Offenlegungstag: 26. 6. 2003

DE 101 60 270 A 1

71 Anmelder:  
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

72 Erfinder:  
Schmitt, Walter, Dr., 41470 Neuss, DE; Keldenich, Jörg, Dr., 42113 Wuppertal, DE; Batoulis, Jannis, Dr., 51375 Leverkusen, DE; Beck, Michael, Dr., 41363 Jüchen, DE; Brunne, Roger-Michael, Dr., 42329 Wuppertal, DE; Bürger, Thorsten, 51061 Köln, DE; Pötter, Thorsten, Dr., 41539 Dormagen, DE; Reichel, Felix, Dr., 51465 Bergisch Gladbach, DE; Willmann, Stefan, Dr., 40589 Düsseldorf, DE

56 Entgegenhaltungen:  
EP 11 67 969 A2  
WO 02 10 741 A2  
WO 02 10 741 A2  
WO 00 79 268 A2

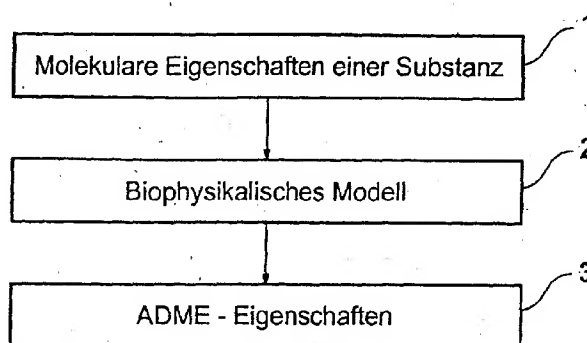
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Computersystem und Verfahren zur Berechnung von ADME-Eigenschaften

57 Die Erfindung betrifft ein Computersystem und ein Verfahren zur Berechnung einer ADME-Eigenschaft einer Substanz mit folgenden Schritten:

- a. Eingabe von molekularen Eigenschaften der Substanz in ein biophysikalisches Modell, wobei das biophysikalische Modell einen Zusammenhang zwischen den molekularen Eigenschaften und der ADME-Eigenschaft beschreibt,
- b. Ausgabe der ADME-Eigenschaft.



DE 101 60 270 A 1

**[0001]** Die Erfindung betrifft ein Computersystem und ein Verfahren zur Berechnung von ADME-Eigenschaften einer Substanz, insbesondere für eine Substanz mit pharmakologischer Wirkung oder einer Substanz für Pflanzenschutzanwendungen.

**[0002]** Die Wirksamkeit von Wirkstoffen wird bestimmt durch deren Wechselwirkung mit dem molekularen, biologischen Target, sowie durch die Konzentration am Zielort. Beide Größen werden in der Regel von unterschiedlichen molekularen Parametern bestimmt und können daher in gewissen Grenzen unabhängig voneinander optimiert werden. Während die intrinsische biochemische Wirkung in in-vitro Tests in einem sehr frühen Forschungsstadium für großen Anzahlen von Substanzen bestimmt werden kann, lässt sich die Konzentration im Wirkort nur über Versuche am ganzen Organismus (Tier, Pflanze oder Pilz) untersuchen. Letzteres bedeutet, dass die Informationen durch die Aufwändigkeit der Versuche erst in späten Forschungsstadien durchgeführt werden können, und daher für die ersten Optimierungszyklen nicht zur Verfügung stehen.

**[0003]** Dies hat in den letzten Jahren dazu geführt, dass in der pharmazeutischen und Pflanzenschutz-Industrie nach alternativen Wegen gesucht wurde, frühzeitig Informationen über das ADME-Verhalten (Absorption, Distribution, Metabolismus, Exkretion) von Wirkstoffen zu gewinnen. Da große Teile des ADME-Verhaltens durch einfach messbare physikochemische Eigenschaften, bzw. aus der chemischen Struktur berechenbare Größen beeinflusst werden, hat sich inzwischen die Vorgehensweise etabliert, solche Größen mit hohem Durchsatz experimentell zu bestimmen, bzw. zu berechnen [H. von de Waterbeemd, D. A. Smith, K. Beaumont, D. K. Walker, J. Med. Chem. 44, 1-21 (2001)].

**[0004]** Typische Eigenschaften die dabei üblicherweise berücksichtigt werden, sind z. B. Lipophilie, Wasserlöslichkeit, Permeabilitäten über künstliche Membranen oder Zellschichten, Molekülgewicht und Anzahlen bestimmter Strukturmerkmale wie Wasserstoffdonoren und -akzeptoren. Zur Beurteilung der Substanzen dient dann in der Regel die Einhaltung bestimmter Grenzen, welche üblicherweise aus Erfahrungswerten oder aus der statistischen Verteilung der Eigenschaften für Handelsprodukte gewonnen werden [C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, Adv. Drug Delivery Rev. 23, 3-25 (1997) und C. M. Tice, Pest Management Sci. 57, 3-16 (2001)].

**[0005]** Nachteil dieses Verfahrens ist, dass starre Grenzen für einzelne nur indirekt relevante Eigenschaften betrachtet werden. Die eigentlich wichtigen ADME-Eigenschaften hängen aber in der Regel von mehreren dieser Größen gleichzeitig ab, was dazu führt, auch die tolerierbaren Grenzen der Einzelgrößen von deren Wert abhängig werden, und daher absolute Grenzwerte nur sehr grob festzulegen sind.

**[0006]** Aus US-A-5,901,069 ist ein Computerprogrammprodukt zur zumindest teilweise automatischen Berechnung von molekularen Größen basierend auf einer Substanzbibliothek bekannt. Dieses Verfahren ermöglicht jedoch nicht die Berechnung von ADME-Eigenschaften.

**[0007]** Aus US-A-5 680 590 ist ein Simulationssystem zur Berechnung physiologischer Daten hinsichtlich pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Parameter bekannt. Nachteilig bei diesem Simulationssystem ist, dass die Berechnung nicht direkt basierend auf molekularen Eigenschaften einer zu bewertenden Substanz beruht. Dieses Modell ist nur für Ausbildungszwecke geeignet und erlaubt nicht die Berechnung der ADME-Eigenschaften einer neuen Substanz.

**[0008]** Der Erfindung liegt die Aufgabe zu Grunde ein

verbessertes Verfahren zur Berechnung einer ADME-Eigenschaft einer Substanz sowie ein entsprechendes Computerprogramm und Computersystem zu schaffen.

**[0009]** Die der Erfindung zu Grunde liegende Aufgabe wird mit den Merkmalen der unabhängigen Patentansprüche jeweils gelöst.

**[0010]** Bevorzugte Ausführungsformen der Erfindung sind in den abhängigen Patentansprüchen angegeben.

**[0011]** Die Erfindung kann vorteilhafterweise sowohl für bereits synthetisierte Substanzen als auch für "virtuelle Strukturen" von Substanzbibliotheken verwendet werden. Für die Berechnung der ADME-Eigenschaften werden erfindungsgemäß biophysikalische Zusammenhänge zwischen molekularen und physikochemischen Eigenschaften der Substanzen und den betrachteten ADME-Eigenschaften verwendet. Die mathematische Beschreibung erfolgt dann entweder durch eine analytische Formel oder bei komplexeren Zusammenhängen durch eine numerische Simulation.

**[0012]** Ein besonderer Vorteil der Erfindung liegt darin, dass die Berechnung von ADME-Eigenschaften unmittelbar basierend auf den molekularen Eigenschaften der zu untersuchenden Substanz erfolgt. Hierzu wird ein biophysikalisches Modell verwendet, in welches die molekularen Eigenschaften als Eingangsgrößen eingegeben werden. Das biophysikalische Modell stellt einen Zusammenhang zwischen diesen molekularen Eigenschaften und der oder den ADME-Eigenschaften her. Auf diese Art und Weise erhält man eine unmittelbare Aussage zu den ADME-Eigenschaften und nicht lediglich zu korrelierenden Surrogat-Größen, wie das im Stand der Technik der Fall ist.

**[0013]** Entsprechend einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden als molekulare Eigenschaften die Lipophilie, die Bindung an Proteine und die Molekülgröße verwendet. Beispielsweise erlaubt dies die Modellierung der Absorption von Wirkstoffen in einem menschlichen, tierischen oder pflanzlichen Organismus. Die Lipophilie wird dabei durch Verteilungskoeffizienten zwischen einer lipoiden Phase (z. B. Oktanol, Speiseöl, Hexan, Phospholipid-Membranen) und Wasser beschrieben. Als Maß für die Molekülgröße können z. B. das Molgewicht oder das Molvolumen dienen.

**[0014]** Da diese in der Regel von einem Permeationsprozess bestimmt wird, und die Permeabilität bekanntermaßen von der Lipophilie und der Größe des permeierenden Moleküls abhängt, können aus diesen Eigenschaften Schlüsse auf die Absorptionsrate gezogen werden. Da die Abhängigkeiten aber gegenläufig sind, können zum Beispiel mit steigender Lipophilie höhere Molgewichte toleriert werden, um die gleiche Absorptionsraten zu erreichen. Dieser Fakt kann aber im Stand der Technik auch durch feste Grenzwerte für optimale Lipophilie und Molekülgröße nicht ausreichend berücksichtigt werden.

**[0015]** Die Erfindung erlaubt dagegen unmittelbar von den molekularen Eigenschaften auf die ADME-Eigenschaften zu schließen, so dass eine Berechnung mit verbesserter Genauigkeit möglich ist.

**[0016]** Nach einer bevorzugten Ausführungsform der Erfindung handelt es sich bei dem biophysikalischen Modell um ein physiologisch basiertes pharmakokinetisches Modell. Für die Untersuchung der ADME-Eigenschaften einer Substanz beispielsweise im menschlichen Körper umfasst das Modell zumindest die für die Untersuchung wesentlichen Organe, wie z. B. die Lunge, Leber und Nieren sowie den Blutkreislauf. Die verschiedenen Teilmodelle der Organe werden durch Massenerhaltungsgleichungen miteinander verknüpft.

**[0017]** Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung werden die Massenerhaltungsgleichun-

gen in der Form eines Differenzialgleichungssystems ausgedrückt, wobei die Eingangsgrößen des Differenzialgleichungssystems unmittelbar aus den berechneten molekularen Eigenschaften gewonnen werden.

**[0018]** Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung erfolgt die Eingabe der chemischen Struktur einer zu untersuchenden Substanz in eine Datenbank. Die chemische Struktur kann für diesen Zweck beispielsweise auch in der Form eines Deskriptors oder eines sogenannten Fingerprints dargestellt werden.

**[0019]** Die Eingabe der chemischen Struktur kann dabei dezentral von einem Client-Computer erfolgen. Der Client-Computer befindet sich beispielsweise unmittelbar an dem Arbeitsplatz eines Chemikers zur Eingabe von neuen chemischen Strukturen, für die die ADME-Eigenschaften vorherbestimmt werden sollen.

**[0020]** Die Abfrage dieser Datenbank erfolgt dann zyklisch, beispielsweise durch einen Server-Computer. Sobald die Eingabe einer neuen chemischen Struktur durch den Server-Computer festgestellt worden ist, werden die molekularen Eigenschaften dieser chemischen Struktur durch einen entsprechenden Programmaufruf automatisch berechnet.

**[0021]** Alternative oder zusätzlich kann der Server-Computer auf eine weitere Datenbank zugreifen, in der experimentell ermittelte molekulare Eigenschaften der Substanz abgespeichert sind. Nach der Ermittlung der molekularen Eigenschaften werden diese in das biophysikalische Modell durch eine weiteren Programmaufruf eingegeben, so dass die Berechnung der gewünschten ADME-Eigenschaften automatisch erfolgt.

**[0022]** Vorzugsweise wird dieser Vorgang für verschiedene Substanzen, beispielsweise desselben chemischen Grundkörpers, wiederholt durchgeführt. Die Ergebnisse der ADME-Berechnungen werden dann in einer strukturierten Form ausgegeben, beispielsweise nach dem Wert einer bestimmten ADME-Eigenschaft sortiert oder nach einem gewichteten Index von ADME-Eigenschaften sortiert.

**[0023]** Nach einer weiteren bevorzugten Ausführungsform der Erfindung wird ein statistisches Verfahren zur Berechnung der molekularen Eigenschaften aus der chemischen Struktur verwendet, wie zum Beispiel ein QSAR oder HQSAR Verfahren, oder ein auf einem neuronalen Netz basierendes Verfahren. Solche Verfahren zur Bestimmung von molekularen Eigenschaften – beispielsweise aus einem Deskriptor der chemischen Struktur – sind an sich aus dem Stand der Technik bekannt.

**[0024]** Für Pharma-Anwendungen ermöglicht die Erfindung insbesondere die Berechnung folgender ADME-Eigenschaften:

absorbierter Anteil einer Dosis nach oraler Applikation (Fraction absorbed),

– Konzentrations-Zeit-Kurven in der Portalvene nach oraler Applikation,

– freie Fraktion im Plasma,

– Organ/Plasma-Verteilungskoeffizient,

– Blut/Plasma-Verteilungskoeffizient

– Konzentrations-Zeit-Kurven im Blutplasma und in Organen nach oraler oder intravenöser Applikation.

– Aus den Konzentrations-Zeit-Kurven abgeleitete übliche pharmakokinetische Parameter wie z. B. Maximale Konzentration, Zeitpunkt der max. Konzentration, Verteilungsvolumen, Halbwertszeiten.

**[0025]** Für Pflanzenschutzanwendungen ermöglicht die Erfindung insbesondere die Berechnung der folgenden ADME-Eigenschaften:

– Kennzahl für Geschwindigkeit der Aufnahme in das Blatt nach Spritzapplikation,

– Kennzahl für Geschwindigkeit der Aufnahme in ein Insekt über die Kutikula,

– Kennzahl für Geschwindigkeit der Verteilung in der Pflanze nach Blattapplikation (Phloemmobilität),

– Kennzahl für Geschwindigkeit der Verteilung in der Pflanze nach Wurzelapplikation (Xylemmobilität),

– Konzentrationsverteilung zwischen den Organen eines Insekts.

**[0026]** Die berechneten Daten werden entweder direkt in einer Datenbank abgelegt, oder in einer Tabelle ausgegeben. Die so vorliegenden Daten bilden die Grundlage für ein Ranking der betrachteten Substanzen oder Strukturen und die Auswahl der Kandidaten für weitere Optimierungen anhand dieses Rankings.

**[0027]** Für ein Ranking sind zunächst diejenigen Eigenschaften auszuwählen, die für die angestrebte Anwendung des zu optimierenden Wirkstoffs entscheidend sind. Die Auswertung erfolgt manuell mit einer geeigneten Datenauswerte- und Visualisierungssoftware. Dabei werden durch Ranking die Substanzen oder Strukturen gesucht, die in der Eigenschaftsverteilung im optimalen Bereich liegen (z. B. die 10 Substanzen mit höchster Absorption nach oraler Applikation). Werden mehr als eine Eigenschaft beim Ranking berücksichtigt, so kann ein Index berechnet werden, der dies beinhaltet (im einfachsten Fall die Summe der Werte aller Größen), dabei können auch Wichtungen der Eigenschaften nach Relevanz vorgenommen werden.

**[0028]** Alternativ zur manuellen Auswertung besteht auch die Möglichkeit Ausgabemasken für die Daten zu verwenden, die eine automatische Bewertung vornehmen, indem sie für jede Struktur beim Heranziehen der Daten überprüfen, ob bestimmte Werte oder auch Kombinationen von Werten (Indizes) in einem für die betrachtete Anwendung optimalen Bereich liegen (Anzeige, z. B. über Ampelfarben). Die projektspezifischen Regeln werden dann in der Auswerte Maske hinterlegt (z. B. in einem Tabellenkalkulationsprogramm).

**[0029]** Im Weiteren werden die bevorzugten Ausführungsformen der Erfindung mit Bezugnahme auf die Zeichnungen näher erläutert. Es zeigen:

**[0030]** Fig. 1 ein Flussdiagramm zur Berechnung von ADME-Eigenschaften aus den molekularen Eigenschaften einer Substanz,

**[0031]** Fig. 2 eine Ausführungsform eines biophysikalischen Modells zur Herstellung eines Zusammenhangs zwischen den molekularen Eigenschaften und den ADME-Eigenschaften,

**[0032]** Fig. 3 eine Tabelle zur Berechnung von Organ/Blut-Verteilungskoeffizienten für das Modell der Fig. 2,

**[0033]** Fig. 4 eine Ausführungsform eines erfindungsge-  
mäßigen Computersystems.

**[0034]** Die Fig. 1 zeigt ein Flussdiagramm für die Berechnung von ADME-Eigenschaften einer Substanz. In dem Schritt 1 wird die molekulare Eigenschaft einer Substanz ermittelt. Dies kann experimentelle erfolgen, wenn die Substanz bereits synthetisiert worden ist. Ferner kann die Bestimmung der molekularen Eigenschaften auch durch eine Berechnung erfolgen.

**[0035]** Hierzu sind an sich aus dem Stand der Technik Verfahren bekannt, welche es erlauben, aus der chemischen Struktur molekulare Eigenschaften zu berechnen. Beispiel für solche Verfahren sind QSAR, HQSAR und neuronale Netze. Als Eingangsgröße für solche Berechnungsverfahren dienen Deskriptoren oder Fingerprints der chemischen Struktur der zu untersuchenden Substanz.

[0036] Ferner ist es möglich, in dem Schritt 1 sowohl auf experimentell ermittelte molekulare Eigenschaften als auch auf durch Berechnung ermittelte molekulare Eigenschaften der Substanz zuzugreifen. Auf diese Art und Weise können sich experimentelle Verfahren mit den Berechnungsverfahren zur Bestimmung der molekularen Eigenschaften ergänzen.

[0037] Die in dem Schritt 1 ermittelten molekularen Eigenschaften der Substanz werden in dem Schritt 2 in ein biophysikalisches Modell eingegeben. Das biophysikalische Modell stellt einen Zusammenhang her zwischen den molekularen Größen und den interessierenden ADME-Eigenschaften. Hierbei kann es sich beispielsweise um ein physiologisch basiertes pharmakokinetisches Modell handeln. Eine Ausführungsform eines solchen biophysikalischen Modells wird unten mit Bezugnahme auf die Fig. 2 und 3 näher erläutert.

[0038] In dem Schritt 3 werden die ADME-Eigenschaften aus dem biophysikalischen Modell ausgegeben. Von besonderem Vorteil ist hierbei, dass die ADME-Eigenschaften unmittelbar aus den molekularen Eigenschaften bestimmt werden, und zwar ohne Zwischenschaltung von interpretationsbedürftigen Surrogat-Größen. Dies erlaubt einen vollautomatischen Ablauf für die Berechnung der ADME-Eigenschaften.

[0039] Die Fig. 2 zeigt ein biophysikalisches Modell 4 eines Warmblüters, beispielsweise eines Menschen. Das biophysikalische Modell 4 beinhaltet eine Anzahl von Teil-Modellen für diejenigen Organe, die für die Verteilung der Substanz im Körper am relevantesten sind. In dem Beispiel der Fig. 2 sind dies das Teil-Modell 5 für Lunge, Teil-Modell 6 für die Leber, Teil-Modell 7 für die Nieren und Teil-Modelle 8 jeweils für verschiedene andere Organe X.

[0040] Die Teil-Modelle 5, 7, 8 werden durch venöses Blut 9 und arterielles Blut 10 miteinander "verschaltet". Das venöse Blut 9 tritt in das Teil-Modell 5 für die Lunge ein, wo es in arterielles Blut 10 überführt wird. Das arterielle Blut 10 gelangt dann in die weiteren Teil-Modelle 6, 7 und 8, von wo es jeweils wieder als venöses Blut 9 austritt. Die verschiedenen Teil-Modelle der Organe werden also durch das venöse Blut 9 und das arterielle Blut 10 "parallel geschaltet".

[0041] Ferner beinhaltet das biophysikalische Modell 4 ein Ausscheidungs-Modell 11 für die Teil-Modelle 6 und 7, das heißt, für die Leber und die Nieren.

[0042] In dem betrachteten Beispielsfall der Fig. 2 ist das biophysikalische Modell für die Modellierung der zeitlichen Konzentrationsverteilung einer Dosis der zu untersuchenden Substanz vorgesehen. Die Dosis wird dabei über das venöse Blut 9 zugeführt, das heißt, beispielsweise über die Portalvene nach oraler Applikation oder durch Injektion in eine Vene.

[0043] Für die Durchflussrate  $Q_{\text{Lunge}}$  von venösem Blut 9 durch die Lunge 5 kann auf eine entsprechende Tabelle von Erfahrungswerten zugegriffen werden. Ebenso kann für die Durchflussraten von arteriellem Blut 10 durch die weiteren Organteil-Modelle 6, 7, 8 auf entsprechende Erfahrungswerte für die Durchflussraten  $Q_{\text{Leber}}$ ,  $Q_{\text{Nieren}}$  und  $Q_X$  zugegriffen werden.

[0044] Bei den Größen  $C_X$  handelt es sich um die Konzentration der Substanz in dem betreffenden Organ X zu einem bestimmten Zeitpunkt. Der Parameter  $K_X$  bezeichnet den Verteilungskoeffizient der Substanz zwischen Blut und dem Organ X im Gleichgewichtszustand. Die Parameter  $CL_{\text{Leber}}$  und  $CL_{\text{Nieren}}$  bezeichnen die intrinsische Ausscheidung der Leber bzw. der Nieren.

[0045] Basierend auf dem biophysikalischen Modell 4 lässt sich für jedes Organ X eine Massengleichgewichtsbe-

ziehung durch eine Differenzialgleichung der folgenden Form aufstellen:

$$V_x \cdot \frac{dC_x}{dt} = Q_x \cdot C_{ar} - Q_x \cdot \frac{C_x}{K_x}$$

$V_X$  = Volumen des Organs X

$C_X$  = Konzentration der Substanz in dem Organ X

$Q_X$  = Durchflussrate von Blut durch das Organ X

$f_u$  = Anteil der Substanz, die nicht in Plasma gebunden ist

$C_{ar}$  = Konzentration der Substanz, die das Organ über das arterielle Blut erreicht

$K_X$  = Verteilungskoeffizient der Substanz zwischen Blut und Organ X im Gleichgewichtszustand

[0046] Der Parameter  $f_u$  berechnet sich aus dem Kehrwert des Verteilungskoeffizienten der Substanz im Gleichgewicht zwischen Blutplasma und Wasser.

[0047] Die entsprechenden Differenzialgleichungen für die Leber und die Nieren beinhalten einen zusätzlichen Term, der die Ausscheidung der Substanz beschreibt. Eine solche Differenzialgleichung ist unten für die Nieren angegeben; für die Leber gilt Entsprechendes:

$$V_{ki} \cdot \frac{dC_{ki}}{dt} = Q_{ki} \cdot C_{ar} - Q_{ki} \cdot \frac{C_{ki}}{K_{ki}} - \frac{CL_{ki}}{K_{ki}}$$

$V_{ki}$  = Volumen der Nieren

$C_{ki}$  = Konzentration der Substanz in den Nieren

$Q_{ki}$  = Durchflussrate des Bluts durch die Nieren

$f_u$  = Anteil der Substanz, die nicht in Plasma gebunden ist

$C_{ar}$  = Konzentration der Substanz, die die Nieren über das arterielle Blut erreicht

$K_{ki}$  = Verteilungskoeffizient der Substanz zwischen Blut und Nieren im Gleichgewichtszustand

$CL_{ki}$  = intrinsische Ausscheidung der Nieren

[0048] Daraus lässt sich eine Gleichung für das venöse Blut aufstellen, und zwar durch Aufsummierung aller "Output" Konzentrationen der verschiedenen Organe und der intravenös zugefügten Dosis der Substanz. Der Term

$$\frac{CL_{ki}}{K_{ki}}$$

ist abhängig vom Lipophilie-Wert der Substanz, kann also auch aus einer molekularen Eigenschaft bestimmt werden.

[0049] Die Differenzialgleichung für die Lunge stellt eine Verbindung zwischen dem venösen und dem arteriellen Blut her. Die entsprechenden Gleichungen sind unten angegeben:

$$V_{ve} \cdot \frac{dC_{ve}}{dt} = \sum Q_x \cdot \frac{C_x}{K_x} - Q_{lu} \cdot C_{ve} + dose \cdot I(t)$$

$$V_{lu} \cdot \frac{dC_{lu}}{dt} = Q_{lu} \cdot C_{ve} - Q_{lu} \cdot \frac{C_{lu}}{K_{lu}}$$

$V_{ve}$  = Volumen des venösen Bluts

$C_{ve}$  = Konzentration der Substanz in der Lunge zugeführtem venösen Blut

$Q_X$  = Durchflussraten von Blut durch das Organ X

$f_u$  = Anteil der Substanz, die nicht in Plasma gebunden ist

$C_X$  = Konzentration der Substanz in dem Organ X

$K_X$  = Verteilungskoeffizient der Substanz zwischen Blut und Organ X im Gleichgewichtszustand

$Q_{lu}$  = Blutdurchfluss durch die Lunge =  $\Sigma$  aller Blutdurchflüsse

$V_{lu}$  = Lungenvolumen

$C_{lu}$  = Konzentration der Substanz in den Lungen

$K_{lu}$  = Verteilungskoeffizient der Substanz im Gleichgewicht zwischen Blut und Lungen

Dosis = Dosis der Substanz, die dem venösen Blut über die Zeit  $t$  gemäß einer Eingabefunktion  $I(t)$  zugefügt wird.

[0050] Zur Lösung des hieraus resultierenden Differenzialgleichungssystems des biophysikalischen Modells **4** ist die Kenntnis der verschiedenen Verteilungskoeffizienten im Gleichgewichtszustand erforderlich. Diese lassen sich aus molekularen Eigenschaften der Substanz, welche zuvor experimentell ermittelt oder berechnet worden sind, bestimmen.

[0051] Im Wege der Berechnung lassen sich für eine Substanz die Verteilungskoeffizienten im Gleichgewicht zwischen Fett und Wasser ( $K_{Fett}$ ) und zwischen Protein und Wasser ( $K_{Protein}$ ) bestimmen. Die genannten Verteilungskoeffizienten werden entweder rechnerisch oder experimentell ermittelt; sowohl für die rechnerische als auch die experimentelle Ermittlung gibt es an sich aus dem Stand der Technik bekannte Verfahren.

[0052] Ferner werden für die Berechnung die Organzusammensetzungen aus den Bestandteilen Wasser, Fett und Protein herangezogen. Diese können aus der Tabelle gemäß **Fig. 3** ermittelt werden. Die Tabelle der **Fig. 3** gibt für verschiedene Organe die Gesamtmasse des betreffenden Organs sowie die absoluten Anteile in Gramm von Wasser, Fett und Protein in dem Organ an.

[0053] Daraus lassen sich  $F_{Wasser}$ ,  $F_{Fett}$  und  $F_{Protein}$  bestimmen, wobei

$F_{Wasser}$  = Gesamtmasse von Wasser in dem Organ/Gesamtmasse des Organs

$F_{Fett}$  = Gesamtmasse von Fett in dem Organ/Gesamtmasse des Organs

$F_{Protein}$  = Gesamtmasse von Protein in dem Organ/Gesamtmasse des Organs

[0054] Daraus lassen sich die Verteilungskoeffizienten der Substanz zwischen einem Organ und Wasser im Gleichgewichtszustand ( $K_{Organ/Wasser}$ ) berechnen:

$$K_{Organ/Wasser} = F_{Wasser} + K_{Fett} \cdot F_{Fett} + K_{Protein} \cdot F_{Protein} \quad (1)$$

[0055] Daraus lassen sich wiederum die Organ/Blut oder Organ/Plasma Verteilungskoeffizienten berechnen:

$$K_{Organ/Blut} = K_{Organ/Wasser} / K_{Blut/Wasser} \quad (2)$$

$$K_{Organ/Plasma} = K_{Organ/Wasser} / K_{Plasma/Wasser} \quad (3)$$

[0056] Die Koeffizienten  $K_{Blut/Wasser}$  und  $K_{Plasma/Wasser}$  werden ebenso nach Formel (1) berechnet.

[0057] Mit Hilfe des biophysikalischen Modells **4** (vgl. **Fig. 2**) ist es also möglich unmittelbar aus den molekularen Eigenschaften der Substanz  $K_{Fett}$  und  $K_{Protein}$  die Konzentration der Substanz in einem bestimmten Organ  $X$  ( $C_X$ ) sowie die Konzentration der Substanz in dem arteriellem Blut ( $C_{ar}$ ) durch Lösung der oben genannten Gleichungssysteme zu bestimmen wie auch den zeitlichen Verlauf dieser Konzentrationen.

[0058] Die **Fig. 4** zeigt ein Blockdiagramm eines Computersystems für die Berechnung von ADME-Eigenschaften einer Substanz.

[0059] Eine Datei **12** beinhaltet die chemische Struktur der Substanz, beispielsweise in Form eines sogenannten Deskriptors oder eines Fingerprints. Die Datei **12** wird von einem Chemiker per Hand eingegeben oder es handelt sich um einen Teil einer Substanzbibliothek chemischer Strukturen deren ADME-Eigenschaften zu bestimmen sind.

[0060] Die Datei **12** wird in eine Datenbank **13** eingegeben. Die Datenbank **13** dient zur Speicherung von chemische Strukturen beschreibende Dateien **12**. Die Datei **13**

wird zyklisch von einem Programm **14** abgefragt, und zwar dahingehend, ob eine neue Datei **12** in dem Zeitraum zwischen der vorhergehenden Abfrage eingegeben worden ist. [0061] Beispielsweise kann die Eingabe der Datei **12** von einem Client-Computer aus vorgenommen werden. Die Datenbank **13** befindet sich beispielsweise auf einem Server-Computer sowie auch das Programm **14**, welches die Datenbank **13** zyklisch abfragt. Auf diese Art und Weise lässt sich ein verteiltes System realisieren.

[0062] Wenn das Programm **14** feststellt, dass eine neue Datei **12** zwischenzeitlich in die Datenbank **13** eingegeben worden ist, so startet das Programm **14** automatisch ein Programm **15** zur Berechnung der molekularen Eigenschaften der durch die Datei **12** beschriebenen Substanz. Die von dem Programm **15** berechneten molekularen Eigenschaften werden in einer Datei zwischengespeichert oder in einer Datenbank **16** gespeichert.

[0063] Nach Beendigung der Berechnung der molekularen Eigenschaften und deren Speicherung in der Datenbank **16** startet das Programm **15** automatisch ein Programm **17** für die Berechnung von einer oder mehreren ADME-Eigenschaften der Substanz. Dazu greift das Programm **17** auf die Datenbank **16** zu, um die zuvor von dem Programm **15** berechneten molekularen Eigenschaften der Substanz abzurufen.

[0064] Alternativ oder zusätzlich greift das Programm **17** auf eine Datenbank **18** zu, welche weitere experimentell ermittelte molekulare Eigenschaften der Substanz beinhaltet. Dies setzt voraus, dass die Substanz zuvor synthetisiert worden ist, um experimentell ermittelte molekulare Eigenschaften der Substanz in einer Datei **19** in die Datenbank **18** eingeben zu können.

[0065] Die von dem Programm **17** basierend auf den in der Datenbank **16** und/oder der Datenbank **18** gespeicherten molekularen Eigenschaften berechneten ADME-Eigenschaften werden in einer Datenbank **20** gespeichert. Auf die Datenbank **20** greift ein Programm **21** zu, um eine strukturierte Ausgabe zu erzeugen. Dies kann in der Form einer tabellarischen Ausgabe in Form eines Spread Sheets erfolgen. Ferner kann die Ausgabe sortiert nach bestimmten ADME-Eigenschaften erfolgen.

#### Bezugszeichenliste

- 4 biophysikalisches Modell
- 5 Teil-Modell
- 6 Teil-Modell
- 7 Teil-Modell
- 8 Teil-Modell
- 9 venöses Blut
- 10 arterielles Blut
- 11 Ausscheidungsmodell
- 12 Datei
- 13 Datenbank
- 14 Programm
- 15 Programm
- 16 Datenbank
- 17 Programm
- 18 Datenbank
- 19 Datei
- 20 Datenbank
- 21 Programm

#### Patentansprüche

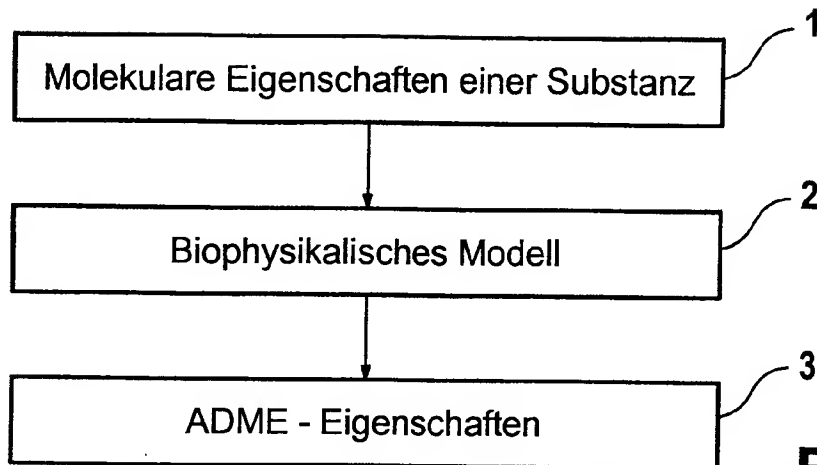
1. Verfahren zur Berechnung von ADME-Eigenschaften einer Substanz mit folgenden Schritten:
  - Eingabe von molekularen Eigenschaften der

- Substanz in ein biophysikalisches Modell, wobei das biophysikalische Modell einen Zusammenhang zwischen den molekularen Eigenschaften und der ADME-Eigenschaft beschreibt,  
 – Ausgabe der ADME-Eigenschaft. 5
2. Verfahren nach Anspruch 1 mit folgenden weiteren Schritten:
- Eingabe der chemischen Struktur der Substanz in eine Datenbank,
  - zyklisches Abfragen der Datenbank auf eine Eingabe einer chemischen Struktur, 10
  - automatische Berechnung von molekularen Eigenschaften der Substanz, basierend auf der chemischen Struktur, nachdem die Eingabe in die Datenbank durch das zyklische Abfragen festgestellt worden ist, 15
  - automatische Eingabe der molekularen Eigenschaften in das biophysikalische Modell.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2 mit folgenden weiteren Schritten: 20
- Zugriff auf eine zweite Datenbank mit weiteren experimentell ermittelten molekularen Eigenschaften der Substanz,
  - automatische Eingabe der berechneten und der weiteren molekularen Eigenschaften in das biophysikalische Modell. 25
4. Verfahren nach Anspruch 1, 2 oder 3, wobei es sich bei den biophysikalischen Modell um ein physiologisch basiertes pharmakokinetisches Modell handelt, wobei das Modell mehrere Organe umfasst und für jedes der Organe ein Teil-Modell beinhaltet, wobei die Teil-Modelle durch ein Blutflussmodell miteinander verbunden sind und der Zusammenhang durch Massen-gleichgewichtsbeziehungen beschrieben wird. 30
5. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 4, wobei die molekularen Eigenschaften der Substanz aus der chemischen Struktur, vorzugsweise in Form eines Deskriptors oder eines Fingerprints, durch ein statistisches Verfahren, vorzugsweise QSAR oder HQSAR, oder mittels eines neuronalen Netzes berechnet werden. 35 40
6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 5, wobei es sich um eine Substanz mit einer pharmakologischen Wirkung auf den menschlichen und/oder tierischen Körper handelt und eine oder mehrere der folgenden ADME-Eigenschaften berechnet werden: 45
- absorbierter Anteil einer Dosis der Substanz nach oraler Applikation,  
 Konzentrations-Zeit-Kurvenverlauf in der Portalvene nach oraler Applikation der Substanz, 50  
 freie Fraktion im Plasma,  
 Organ-Plasma-Verteilungskoeffizienten,  
 Konzentrations-Zeit-Kurven im Blutplasma und in den Organen nach oraler oder intravenöser Applikation der Substanz. 55
7. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 6, wobei es sich bei der Substanz um eine Substanz für eine Pflanzenschutzanwendung handelt, und eine oder mehrere der folgenden ADME-Eigenschaften berechnet werden: 60
- a. Kennzahl für die Geschwindigkeit der Aufnahme in ein Blatt nach einer Spritzapplikation,
  - b. Kennzahl für die Geschwindigkeit der Aufnahme in ein Insekt über die Kutikula, 65
  - c. Kennzahl für die Geschwindigkeit der Verteilung in der Pflanze nach Blattapplikation (Phloemmobilität),

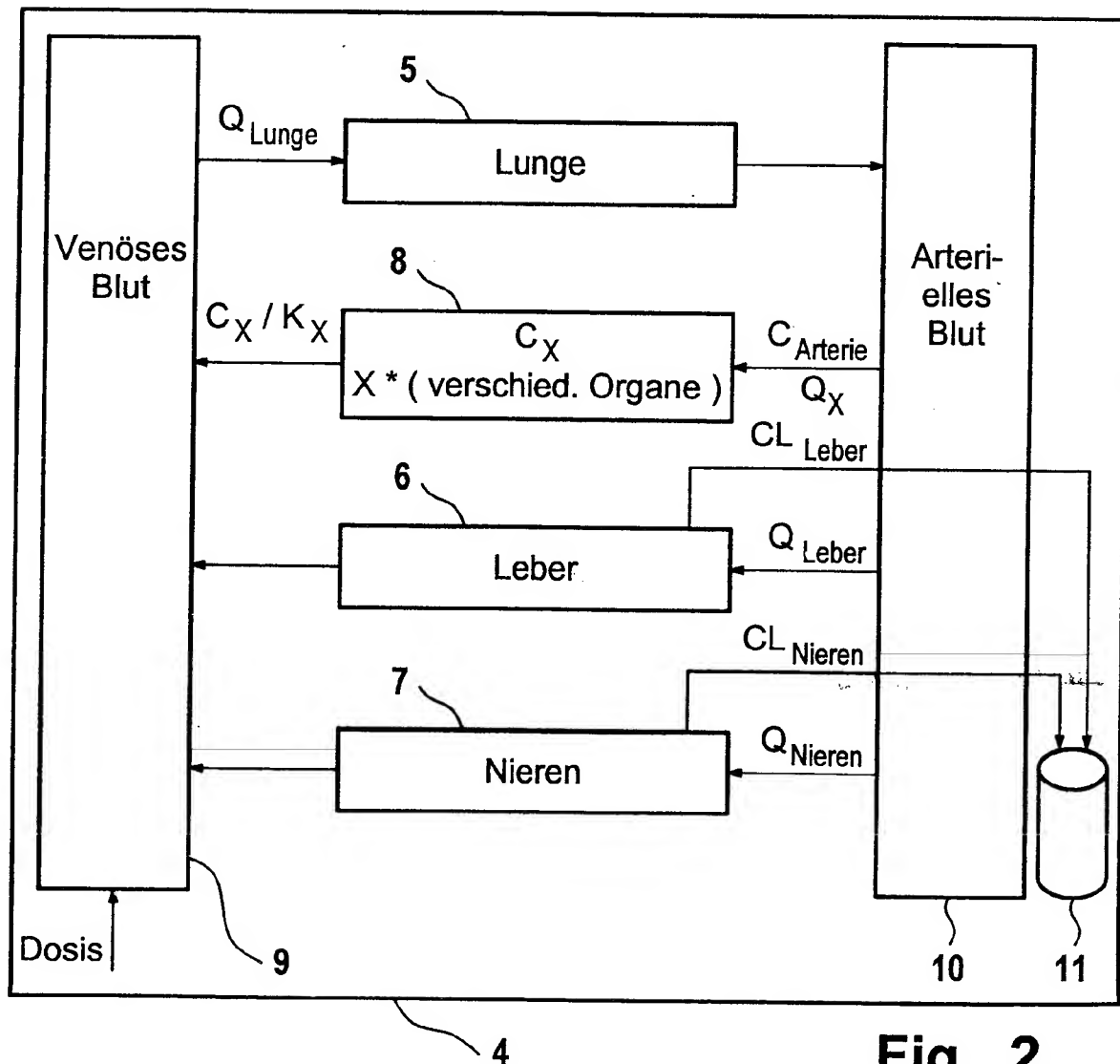
- d. Kennzahl für die Geschwindigkeit der Verteilung in der Pflanze nach Wurzelapplikation (Xylemmobilität),
  - e. Konzentrationsverteilung zwischen den Organen eines Insekts.
8. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 7 mit folgenden weiteren Schritten:
- a. wiederholte Berechnung der ADME-Eigenschaft verschiedener Substanzen, insbesondere von verschiedenen Substanzen desselben chemischen Grundkörpers,
  - b. Sortierung der Substanzen nach dem Wert der ADME-Eigenschaft.
9. Verfahren nach Anspruch 8, wobei jeweils mehrere ADME-Eigenschaften für jede der Substanzen berechnet werden und die Sortierung der Substanzen durch die Bildung eines Index aus zwei oder mehreren der ADME-Eigenschaften erfolgt.
10. Verfahren nach Anspruch 9, wobei der Index durch eine gewichtete Summe der zumindest zwei ADME-Eigenschaften gebildet wird.
11. Verfahren nach Anspruch 8, 9 oder 10, wobei die Ausgabe der ADME-Eigenschaften der Substanzen in tabellarischer Form, vorzugsweise in einer relationalen Tabelle, erfolgt.
12. Computerprogramm zur Durchführung eines Verfahrens nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 11.
13. Computersystem zur Durchführung eines Verfahrens nach einem der vorhergehenden Ansprüche 1 bis 11.
14. Computersystem nach Anspruch 13 mit
- a. einer ersten Datenbank (13) zur Eingabe der chemischen Struktur einer Substanz,
  - b. Mitteln (14) zum zyklischen Abfragen der Datenbank auf eine Eingabe einer chemischen Struktur,
  - c. Mitteln (15) zur automatischen Berechnung von molekularen Eigenschaften der Substanz basierend auf der chemischen Struktur, nachdem durch das zyklische Abfragen der Datenbank die Eingabe der chemischen Struktur erkannt worden ist,
  - d. Mitteln (17) zur automatischen Berechnung einer oder mehrerer der ADME-Eigenschaften.
15. Computersystem nach Anspruch 13 oder 14 mit einer zweiten Datenbank (18) zur Speicherung von weiteren experimentell ermittelten molekularen Eigenschaften der Substanz, wobei die automatische Berechnung der ADME-Eigenschaft basierend auf den berechneten und/oder den weiteren experimentell ermittelten molekularen Eigenschaften erfolgt.
16. Computersystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche 13, 14 oder 15 mit Mitteln (21) zur Ausgabe der berechneten ADME-Eigenschaften verschiedener Substanzen in einer strukturierten Form, vorzugsweise in Tabellenform, insbesondere in Form einer relationalen Tabelle.
17. Computersystem nach einem der vorhergehenden Ansprüche 13 bis 16 mit Mitteln zur Berechnung eines Index aus den ADME-Eigenschaften zur Sortierung der Substanzen.

- Leerseite -





**Fig. 1**



**Fig. 2**

	<b>Gesamt- masse ( g )</b>	<b>Wasser</b>	<b>Fett</b>	<b>Protein</b>
Körper Gesamt	70000	42000	13300	10600
Unterhaut- zellgewebe	15000	2300	12000	750
Blut	5500	4400	36	990
Plasma	3100	2900	23	210
Erythrozyten	2400	1500	13	780
Gehirn	1400	1100	150	110
Gallen Balg	10	7.3	0	0
Verdauungstrakt	1200	950	74	160
Herz	330	240	33	55
Nieren	310	240	16	53
Leber	1800	1300	120	320
Lungen	1000	780	9.9	177
Muskeln	28000	22000	340	4800
Skelett	10000	3300	1900	1900
Haut	2600	1600	260	750
Milz	180	140	2.9	35
Hoden	35	28	1.1	4.2

**Fig. 3**

